

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker (Djajanegara, 2009). Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat tidak terkendali dan akan terus membelah diri, selanjutnya menyusup ke jaringan di sekitarnya (*invasive*) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah dan menyerang organ-organ penting serta syaraf tulang belakang (Mangan, 2003).

Kanker payudara dan leher rahim merupakan dua macam kanker yang frekuensi kejadiannya paling tinggi di antara kanker-kanker jenis lain yang sering menyerang wanita. Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada wanita di berbagai belahan dunia yang disebabkan metastasis dari kanker tersebut (Meiyanto *et al.*, 2006).

Obat antikanker yang telah ada umumnya sangat kompleks karena selain memiliki khasiat sebagai antikanker obat tersebut juga bersifat merusak sel-sel yang tubuh normal. Oleh karena itu, diharapkan obat antikanker mempunyai toksisitas selektif artinya dapat menghancurkan sel kanker tanpa merusak jaringan normal (Ganiswara dan Nafrialdi, 2005). Keadaan ini yang mendorong dilakukannya pengembangan obat-obatan untuk antikanker baik yang berasal dari bahan kimia maupun yang berasal dari bahan alam yang dikenal sebagai bahan obat-obatan tradisional.

Tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan bahan alam yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antikanker. Komponen senyawa yang terkandung dalam tanaman sirsak antara lain alkaloid, minyak atsiri, serta senyawa asetogenin yang memiliki efek sitotoksik terhadap sel tumor (Orlando *et al.*, 2010)

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak metanol pada tanaman *Annona muricata* Linn. dengan nilai IC_{50} sebesar 7,29 $\mu\text{g/mL}$ memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker paru-paru A549 (Abiodun, 2011). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak dengan nilai IC_{50} sebesar 17,149 $\mu\text{g/mL}$ memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D (Rachmani *et al.*, 2012). Ekstrak etanol mengandung senyawa yang bersifat polar, semi polar dan non polar sehingga masih bersifat ekstrak kasar oleh karena itu perlu dilakukan fraksinasi untuk mendapatkan senyawa yang lebih spesifik berdasarkan tingkat kepolaranya (Fajariah, 2009).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rachmani *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa dari 4 fraksi ekstrak etanol daun sirsak yaitu fraksi heksan, fraksi kloroform, fraksi etil asetat, dan fraksi metanol dengan konsentrasi tertinggi 500 $\mu\text{g/mL}$ dan terendah 31,25 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirsak dengan IC_{50} sebesar 31,268 $\mu\text{g/mL}$ paling bagus potensi sitotoksiknya terhadap sel T47D dibandingkan dengan 3 fraksi lain.

Berdasarkan uraian di atas yang membuktikan bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D maka diharapkan fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak memiliki aktivitas yang sama, dimana kulit batang sirsak merupakan salah satu bagian dari tanaman sirsak.

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang potensi sitotoksik fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker payudara T47D dan mengetahui golongan senyawa apa yang tersari dalam fraksi semi polar kulit batang sirsak perlu untuk dilakukan.

B. Perumusan Masalah

Berdasar latar belakang tersebut, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak (*Annona muricata* Linn.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dan berapa nilai persen hidup selnya?
2. Golongan senyawa kimia apakah yang terkandung di dalam fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak tersebut?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan perumusan masalah tersebut, penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui aktivitas sitotoksik fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap sel kanker payudara (T47D).
2. Mengetahui senyawa yang tersari dalam fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak (*Annona muricata* Linn.).

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Sirsak (*Annona muricata* Linn.)

Sirsak, Nangka Belanda, atau Durian Belanda (*Annona muricata* L.) adalah tumbuhan berguna yang berasal dari karibia, amerika tengah dan amerika selatan. Nama sirsak itu sendiri sebenarnya berasal dari bahasa Belanda *zuurzak* yang berarti kantung asam. Buah sirsak yang telah masak lebih berasa asam daripada manis. Tumbuhan ini dapat tumbuh disembarang tempat tapi paling baik ditaman didaerah yang cukup berair (Nugroho, 2011).

a. Morfologi tanaman

Di Indonesia *Annona muricata* L. (Famili Annonaceae) lebih dikenal dengan nama sirsak (Adewole, 2006). Sirsak adalah jenis buah yang memiliki aroma khas,

kulit berduri, daging buah berwarna putih dengan rasa manis dan asam serta berbiji banyak. Tanaman sirsak pohonnya dapat tinggi mencapai 5-10 meter. Umumnya, batang tanaman sirsak berdiameter 10-30 cm dan bertekstur agak kasar. Daging batangnya dapat dikupas sehingga dapat diokulasi. Sedangkan daunnya yang berukuran kecil dan tebal, biasanya berjumlah banyak dalam satu ranting. Daun sirsak berbentuk lonjong, dan berbau tidak enak (Nugroho, 2011). Buah sirsak berbentuk oval seperti jantung, kadang-kadang tidak taratur, berlekuk dan lonjong (Sukarmin, 2010).

b. Taksonomi tanaman

Divisi : Spermatophyta
 Sub Divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Bangsa : Annonaceae
 Marga : *Annona*
 Jenis : *Annona muricata* Linn.

c. Manfaat

Tanaman sirsak mempunyai khasiat sebagai obat tradisional. Setiap bagian tanaman memiliki khasiat yang bermanfaat, seperti daun sirsak mempunyai zat yang bersifat sitotoksik dalam menumpas 7 sel kanker yaitu serviks, payudara, usus besar, pankreas, prostat, paru-paru dan ginjal. Kulit batang sirsak berkhasiat mengobati asma, batuk, hipertensi, kejang-kejang, dan obat penenang. Biji sirsak dapat digunakan untuk obat cacing dan bahan pestisida alami. Sedangkan akar tanaman dapat digunakan sebagai obat diabetes millitus dan kejang-kejang (Nugroho, 2011).

d. Kandungan Kimia

Pada daun sirsak mengandung *acetogenins*, *anomurisin A dan B*, *gigantetrosin A*, *annonasin*, dan *goniotalamisin* yang bersifat sitotoksik. Selain itu, daun sirsak juga mengandung senyawa tanin, fitosterol, kalsium oksalat, serta alkaloid murisin. Pada kulit batang sirsak mengandung senyawa *athes rosperrmine*, *murin*, *mucine*, *solamine*, dan *reticuline*.

Akar tanaman sirsak mengandung *annonatacin*, *annonacin*, *murarin*, dan *reticulatine*. Sedangkan biji sirsak mengandung *anomuricin*, *annonacin*, *anomurine*, *atherospermine*, *caclourine*, *cohibin*, *panatelin*, *xylomaticin*, *sabadelin*, dan *solamine* (Nugroho, 2011).

2. Kanker

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat tidak terkendali, dan akan terus membelah diri, selanjutnya menyusup ke jaringan disekitarnya (*invasive*) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah dan menyerang organ-organ penting serta syaraf tulang belakang (Mangan, 2003).

a. Kanker Payudara

Kanker payudara memperlihatkan keganasan sel epitel yang membatasi duktus atau lobus payudara. Pada awalnya hanya terlihat hiperplasi sel dengan perkembangan sel-sel atipikal. Sel-sel ini kemudian berlanjut menjadi karsinoma in situ dan menginvasi stroma. Kanker membutuhkan waktu 7 tahun untuk tumbuh dari satu sel menjadi massa yang cukup besar untuk dapat dipalpasi (kira-kira berdiameter 1 cm). Pada ukuran itu, sekitar 24% kanker payudara sudah mengalami metastasis (Janibah, 2009).

Faktor-faktor resiko penyebab kanker payudara:

- 1) Metabolisme hormon estrogen yang berlebihan.
- 2) Faktor keturunan, ditandai dengan adanya mutasi gen p53, BRCA1 dan BRCA2.
- 3) Menstruasi kurang dari 13 tahun dan lebih dari 18 tahun.
- 4) Penggunaan kontrasepsi oral, misalnya pil KB.
- 5) Obesitas dan peminum alkohol.
- 6) Wanita yang telah menopause (Dipiro *et al.*, 2005).

b. Sel Kanker Payudara (T47D)

Sel kanker payudara T47D mengekspresikan protein p53 yang termutasi. *Missence mutation* terjadi pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain*, L2),

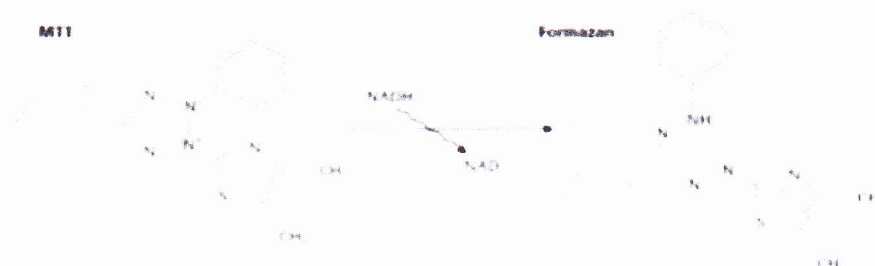
sehingga p53 tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA. Hal ini mengakibatkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan p53 untuk regulasi siklus sel. Sel T47D merupakan sel kanker payudara ER/PR-positif (Schafer *et al.*, 2000).

3. Uji Sitotoksik

Uji sitotoksik adalah uji *in vitro* dengan menggunakan kultur sel yang digunakan untuk mendeteksi adanya aktivitas antineoplastik dari suatu senyawa (Fresney, 1986).

Uji sitotoksik dapat menggunakan parameter IC_{50} . Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan pertumbuhan sel sebesar 50% dari populasi dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Nilai ini merupakan patokan untuk melakukan uji pengamatan kinetika sel. Nilai IC_{50} dapat menunjukkan potensi suatu senyawa sebagai sitotoksik. Semakin besar harga IC_{50} maka senyawa tersebut semakin tidak toksik (Melannisa, 2004).

Uji MTT *assay* merupakan salah satu metode yang digunakan dalam uji sitotoksik. Metode ini merupakan metode kolorimetrik, dimana pereaksi MTT ini merupakan garam tetrazolium yang dapat dipecah menjadi kristal formazan oleh sistem suksinat tetrazolium reduktase yang terdapat dalam jalur respirasi sel pada mitokondria yang aktif pada sel yang masih hidup (gambar.1). Kristal formazon ini memberi warna ungu yang dapat dibaca absorbansinya dengan menggunakan ELISA reader (Rachmani *et al.*, 2012).



Gambar 1. Reaksi Reduksi MTT Menjadi *Formazan* oleh Enzim *Reduktase*

E. Landasan Teori

Kulit batang sirsak (*Annona muricata* L.) mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai obat antikanker. Komponen senyawa yang terkandung dalam tanaman sirsak antara lain senyawa-senyawa asetogenin serta bermacam-macam lakton, alkaloid isoquinolon, saponin (Taylor, 2002), flavonoid, dan tanin yang memiliki aktivitas (Adewole dan Ojewole, 2009). Senyawa aktif asetogenin mempunyai aktivitas sitotoksik dengan mekanisme kerja menghambat produksi ATP dengan mengganggu kompleks I mitokondria dan menghambat NADH oksidase dari membran plasma pada sel tumor (Yang *et al.*, 2008). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mempunyai efek ketoksikan terhadap larva *Artemia salina* dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) dengan nilai LD₅₀ 20,87 µg/mL (Magadula, 2009). Selain itu, ekstrak etanol daun sirsak mempunyai efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan nilai ED₅₀ 1,45 µg/mL dan 1,90 µg/mL (Kim, 1997). Penelitian yang lain menunjukkan bahwa ekstrak metanol pada tanaman *Annona muricata* Linn. dengan nilai IC₅₀ sebesar 7,29 µg/mL memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker paru-paru A549 (Abiodun, 2011). Sedangkan pada ekstrak etanol daun sirsak dengan nilai IC₅₀ sebesar 17,149 µg/mL memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D (Rachmani *et al.*, 2012). Ekstrak mengandung senyawa yang bersifat polar, semi polar dan non polar sehingga masih bersifat ekstrak kasar oleh karena itu perlu dilakukan fraksinasi untuk mendapatkan senyawa yang lebih spesifik berdasarkan tingkat kepolaranya (Fajariah, 2009).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rachmani *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa dari 4 fraksi daun sirsak yaitu fraksi heksan, fraksi kloroform, fraksi etil asetat, dan fraksi metanol ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi tertinggi 500 µg/mL dan terendah 31,25 µg/mL menunjukkan bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirsak dengan IC₅₀ sebesar 31,268 µg/mL paling bagus potensi sitotoksiknya terhadap sel T47D dibandingkan dengan 3 fraksi lain.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini diharapkan dapat memperoleh data yang menunjukkan bahwa fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak juga mempunyai efek sitotoksik terhadap sel T47D.

F. Hipotesis

Fraksi semi polar ekstrak etanol kulit batang sirsak (*Annona muricata* L.) mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D.